

Le **citochine** sono una classe di **polipeptidi** secreti dalle cellule in seguito a specifici stimoli infiammatori o in modo costitutivo. Hanno molteplici ruoli nel differenziamento cellulare, nella stimolazione della risposta infiammatoria e nel mantenimento dell'omeostasi. Le **chemochine** costituiscono una grande famiglia di citochine strutturalmente omologhe che sono in grado di stimolare il movimento dei leucociti dal circolo al tessuto. I **mediatori lipidici** sono prodotti del metabolismo **dell'acido arachidonico (AA)** ed influiscono su vari processi biologici, fra cui l'infiammazione.

Le citochine

Le **citochine** sono mediatori polipeptidici di molti tipi cellulari, non antigene-specifici, che funzionano da **segnali di comunicazione** fra le cellule del **sistema immunitario** e diversi organi e tessuti. Quando questi polipeptidi sono prodotti dal sistema immunitario prendono il nome di **interleuchine** (tuttavia esistono delle eccezioni).

Vengono raggruppati in 5 famiglie:

1. Famiglia del **TNF (Tumor Necrosis Factor)**, come il **TNF- α** ;
2. Famiglia dei **fattori di crescita**, come i **CSF (Colony Stimulating Factors)**;
3. Famiglia delle **chemochine**, come **CXCL8...**;
4. Famiglia delle **interleuchine**, come **IL-6, IL-1 β ...**;
5. Famiglia degli **interferoni**.

Tutte queste citochine agiscono in 3 modi: **paracrino**, **autocrino** ed **endocrino**. Sono per lo più prodotte in seguito a stimoli specifici (come il contatto di un agente lesivo) oppure prodotte costitutivamente per mantenere l'omeostasi di un tessuto.

Citochine pro-infiammatorie

Tra le citochine **pro-infiammatorie** principali troviamo: l'**interleuchina 1 β (IL-1 β)**, l'**interleuchina 6 (IL-6)** ed il **Tumor Necrosis Factor (TNF- α)**. Queste tre citochine agiscono principalmente durante la fase dell'**infiammazione acuta**. Le **citochine pro-infiammatorie** sono prodotte da **macrofagi** attivati, **mastociti** e cellule endoteliali. La loro produzione e secrezione è stimolata dall'interazione di specifici prodotti microbici con recettori presenti su queste cellule.

Il ruolo di queste citochine al **livello locale** è quello di indurre **variazioni del microcircolo locale** ed **aumento della permeabilità dei vasi** permettendo così alle cellule presenti nel sangue (**monociti** e **neutrofilii**) e proteine plasmatiche di arrivare

nel sito infiammato. Al **livello sistemico** queste citochine inducono un innalzamento della temperatura corporea (febbre) e la produzione di **proteine di fase acuta** da parte del fegato. Tuttavia nei casi più gravi possono portare alla formazione di **trombi** e al **collasso multiorgano**.

Citochine anti-infiammatorie

Tra le citochine **anti-infiammatorie** più importanti troviamo l'**interleuchina 10 (IL-10)** ed il **Transforming Growth Factor β (TGF- β)**. Entrambe queste citochine lavorano per "spengere" la risposta infiammatoria, inibendo la produzione delle citochine pro-infiammatorie, delle chemochine, dei mediatori lipidici ed attivando invece i fibroblasti che avvieranno il processo di **riparazione del tessuto**.

Le chemochine

Il nome **chemochine** deriva dall'unione delle radici delle parole "**chemotassi**" e "**citochine**" e nell'uomo ne sono state identificate finora circa 50, tutte strutturalmente simili, in quanto costituite da polipeptidi di 8-10 kD contenenti **2 ponti disolfuro**. Le chemochine possono essere classificate in quattro sottofamiglie sulla base del numero e della posizione dei residui di **cisteina N-terminali** responsabili dei ponti disolfuro.

1. Le chemochine **CC** in cui i primi due residui di cisteina sono adiacenti;
2. Le chemochine **CXC** in cui i residui di cisteina sono separati da un aminoacido;
3. Un numero limitato di chemochine ha un solo residuo di cisteina (famiglia **C**);
4. Alcune chemochine possiedono i due residui di cisteina separati da 3 aminoacidi (famiglia **CX3C**).

La funzione principale delle chemochine è quella di indurre il **processo di chemotassi**, ovvero il movimento delle cellule verso un gradiente sempre maggiore dell'agente chemotattico, nelle cellule con cui entrano in contatto. Un'altra importante funzione è quella di aumentare l'**affinità delle integrine** e l'adesione salda dei leucociti, che è una fase critica nel processo di extravasazione e reclutamento tissutale. Inoltre sono coinvolte nello sviluppo e mantenimento degli **organi linfoidi**.

Questi piccoli polipeptidi sono prodotti, oltre che dai leucociti, anche dalle cellule endoteliali e dai fibroblasti in seguito al riconoscimento di microrganismi. Alcuni esempi sono la chemochina **CXCL8**, prodotta dai macrofagi, che recluta i neutrofili dal sangue al tessuto infiammato; **CCL18** che regola l'homing dei linfociti e delle

[cellule dendritiche](#); **CXCL13** che media la migrazione dei [linfociti B](#) e [linfociti T](#) helper follicolari nei follicoli.

Recettori per le chemochine

I recettori per le chemochine appartengono alla superfamiglia dei **recettori GCPR (G-Protein-Coupled Receptors)** a 7 domini transmembrana associati alle proteine che legano il **guanosintrifosfato (GTP-binding protein)** note anche come **proteine G**. Questi recettori trasducono il segnale attraverso le proteine G eterotrimeriche a loro associate. Le proteine G stimolano **cambiamenti nell'organizzazione del citoscheletro** e inducono la polimerizzazione dei filamenti di actina e miosina, un fenomeno che è funzionale all'aumento della motilità cellulare.

I recettori sono espressi in combinazioni diverse nelle varie sottopopolazioni leucocitarie, determinando un profilo di migrazione unico per i vari leucociti e spesso un singolo recettore può legare più tipi di chemochine (ruolo ridondante). Sono stati finora identificati per ora 10 diversi recettori per le chemochine CC (**CCR1-CCR10**), 6 per le chemochine CXC (**CXCR1-CXCR6**) e 1 per le chemochine CX3C (**CX3CR1**).

I mediatori lipidici

I prodotti derivati dal metabolismo **dell'acido arachidonico (AA)** ovvero i **mediatori lipidici**, influiscono su vari processi biologici e sono chiamati anche **eicosanoidi** (in quanto derivanti da **acidi grassi** a 20 atomi di carbonio). La loro sintesi è aumentata nei siti della **risposta infiammatoria** e vengono prodotti principalmente dai **macrofagi**, dai **mastociti**, dalle **cellule endoteliali** e dalle **piastrine** ed agiscono localmente.

L'**AA** è un acido grasso polinsaturo a 20 atomi di carbonio (con 4 doppi legami) derivato principalmente dall'**acido linoleico** introdotto con la dieta e presente nell'organismo nella sua forma esterificata come componente dei fosfolipidi di **membrana cellulare**. L'AA è prodotto dall'enzima **fosfolipasi A2**, attivata da stimoli meccanici, chimici, fisici o mediatori dell'infiammazione. Una volta prodotto può andare verso la sintesi delle **prostaglandine** e **trombossani** mediata dall'enzima **ciclossigenasi**, oppure può essere utilizzato dalla **lipossigenasi** per produrre i **leucotrieni** e le **lipossine**.

Prostaglandine e Trombossani

I prodotti della **via della ciclossigenasi** includono le **prostaglandine** ed i **trombossani**, ciascun prodotto deriva dall'azione di uno specifico enzima su un intermedio di reazione. Alcuni di tali enzimi hanno una distribuzione tissutale

ristretta. Ad esempio l'enzima **trombossano sintasi** è contenuto nelle piastrine, e questo fa di loro le maggiori produttrici di questo mediatore; mentre le cellule endoteliali possiedono l'enzima **prostaciclina sintasi** responsabile della formazione della prostaciclina.

Il ruoli di questi due mediatori sono antagonisti: le prostaglandine aumentano la permeabilità vascolare, causano una **vasodilatazione locale** ed inibiscono l'aggregazione piastrinica; mentre i trombossani causano **vasocostrizione locale** e promuovono l'aggregazione piastrinica.

Leucotrieni e Lipossine

I prodotti della **via della lipossigenasi** includono i **leucotrieni** e le **lipossine**. Nello specifico i leucotrieni sono prodotti dalla **5-lipossigenasi** mentre le lipossine sono prodotte dalla **12-lipossigenasi**. I loro ruoli sono antagonisti, i leucotrieni inducono **broncocostrizione, aumentata permeabilità vascolare** ed in alcuni casi favoriscono la **chemotassi dei neutrofili**. Le lipossine, invece, **inibiscono la chemotassi e l'adesione dei neutrofili all'endotelio**. I leucotrieni sono prodotti soprattutto dai **mastociti** durante le reazioni allergiche.

Farmaci che bloccano la produzione dei mediatori lipidici

I **farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS)**, quali l'acido acetilsalicilico e ibuprofene, inibiscono l'attività della **ciclossigenasi** bloccando in tal modo la sintesi di tutte le **prostaglandine** e **trombossani**. La ciclossigenasi è presente in due forme **COX-1** e **COX-2**. La forma **COX-1** è prodotta in risposta a stimoli infiammatori ed è anche espressa costitutivamente in molti tessuti nei quali la produzione delle prostaglandine ha un ruolo omeostatico.

Al contrario, la **COX-2** è indotta dagli stimoli infiammatori ma è assente in gran parte dei tessuti normali. Pertanto sono stati sviluppati farmaci inibitori solamente di questa forma in modo da inibire l'infiammazione nociva. I **glucorticoidi** (farmaci steroidei) sono potenti agenti anti-infiammatori che agiscono inibendo l'attività della **fosfolipasi A2** e quindi il rilascio di AA dai lipidi di membrana.

Attenzione: I nostri PDF a volte non contengono tutto il materiale presente nell'articolo originale o potrebbero non essere aggiornati.

Articolo completo: <https://www.biopills.net/citochine-chemochine-e-mediatori-lipidici/>